

Trabalho de Conclusão de Curso

A importância do cirurgião dentista antes e após o transplante de medula óssea Uma revisão de literatura

Luiza Silveira Lessa



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

Luiza Silveira Lessa

**A importância do cirurgião dentista antes e
após o transplante de medula óssea
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Odontologia
Orientador: Prof. Dr. Rubens
Rodrigues Filho

Florianópolis

2012

Luiza Silveira Lessa

**A IMPORTÂNCIA DO CIRURGIÃO DENTISTA ANTES E APÓS
O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado, adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 09 de abril de 2012.

Banca Examinadora:

Prof., Dr. Rubens Rodrigues Filho,
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a, Dr.^a Denise M. B. Oleiniski (membro)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof., Dr. José Carlos Oleiniski (membro)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Bertholdo Werner Salles (suplente)
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho a todas as pessoas
que de alguma forma convivem com
as dificuldades do transplante de
medula óssea, pela coragem de dar à
vida uma nova chance.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Patrícia Borba Silveira Lessa e José Adelor Lessa, por todo o amor e apoio incondicional, não somente nesta, mas em todas as etapas da minha vida. Espero ainda dar muito orgulho a vocês.

Ao meu irmão, Arthur Silveira Lessa, por ser o homem mais inteligente que conheço e, assim, me servir de inspiração na busca constante por conhecimento.

Agradeço à minha irmã, Alice Silveira Lessa, por estar sempre ao meu lado, compartilhando momentos que me trazem felicidade e ânimo para seguir sempre em frente.

Agradeço às minhas queridas amigas, Ana Clara Loch Padilha, Elisa da Cunha Fujii e Giovana Haendchen Fornasari, por me deixarem fazer parte de suas vidas. Vocês com certeza mudaram a minha.

Agradeço ao meu orientador, Rubens Rodrigues Filho, por seu tempo e dedicação, tornando possível a realização deste trabalho. Obrigada por me guiar durante esta árdua jornada.

Finalmente, agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, professores e funcionários do curso de Odontologia, por todas as oportunidades e conhecimento oferecido. É uma honra fazer parte da história desta instituição.

“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade”

(Albert Einstein)

RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) é, atualmente, o tratamento de eleição para diversas doenças que afetam a produção de células mãe hematopoiéticas e de elementos do sistema imunológico. A fim de evitar uma possível rejeição do transplante, são necessárias medidas complementares como a radioterapia e/ou quimioterapia; contudo, tais medidas podem trazer consequências indesejáveis para o paciente, incluindo complicações orais. Tendo isto em vista, o presente estudo teve como objetivos: estabelecer se possível, um protocolo de atendimento odontológico pré e pós-transplante de medula óssea associado à quimioterapia e/ou radioterapia; reconhecer as principais complicações orais decorrentes do TMO associado à quimioterapia e/ou radioterapia; investigar medidas de prevenção e tratamento das complicações orais decorrentes do TMO associado à quimioterapia e/ou radioterapia, com enfoque na mucosite oral; demonstrar a participação do cirurgião dentista como profissional importante na melhora da saúde oral destes pacientes. A partir da revisão da literatura relacionada verificou-se que a mucosite aparece como a manifestação oral mais prevalente, sendo também citados com frequência outras alterações como hipossalivação, xerostomia, infecções virais, fúngicas e bacterianas. Estabeleceu-se que o cirurgião dentista possui papel importante na melhora da qualidade de vida do paciente submetido ao TMO, através da remoção de possíveis focos de infecção da cavidade oral previamente ao transplante, orientações ao paciente a respeito da dieta mais apropriada, instituição de medidas de higiene oral, orientações sobre o uso de medicamentos quando necessário, manejo da dor em complicações já instaladas e, mais recentemente, do emprego da laserterapia de baixa potência como coadjuvante na prevenção e tratamento da mucosite oral.

Palavras-chave: transplante de medula óssea, radioterapia, quimioterapia, mucosite, cirurgião dentista.

ABSTRACT

The bone marrow transplant (BMT) is currently the elective treatment for various diseases affecting the production of hematopoietic stem cells and elements of the immune system. To avoid a possible transplant rejection, additional measures are required such as radiation and/or chemotherapy; however, such measures may bring undesirable consequences for the patient, including oral complications. With this in mind, this study aimed to establish if possible, a protocol for dental care before and after bone marrow transplantation associated with chemotherapy and / or radiotherapy, recognize the major oral complications resulting from bone marrow transplant associated with chemotherapy and / or radiotherapy, to investigate the prevention and treatment of oral complications resulting from bone marrow transplant associated with chemotherapy and / or radiotherapy, with a focus on oral mucositis, identify the role of the dentist as an important professional in improving oral health of these patients. From the literature review was found that mucositis appears to be the most prevalent oral manifestation, followed by other changes such as hyposalivation, dry mouth, viral, fungal and bacterial infections. It was established that the dentist has an important role in improving the quality of life of patients submitted to BMT by removing possible sources of infection from the oral cavity prior to transplantation, instructing the patient about proper diet, establishment of effective oral hygiene, guidance on the use of drugs when necessary, pain management in complications already installed and, more recently, the use of low power laser therapy as an adjunct in the prevention and treatment of oral mucositis.

Keywords: bone marrow transplant, radiation, chemotherapy, mucositis, dentist.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Medicamentos usados nas infecções associadas à mucosite oral.	19
Tabela 2 – Graduação da mucosite oral e alterações associadas.....	22
Tabela 3 – Manejo da mucosite oral.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMT – Bone Marrow Transplant
DECH – Doença Enxerto Contra Hospedeiro
OMS – Organização Mundial de saúde
OMAS – Escala de Avaliação da Mucosite Oral
TCH – Transplante de Células Hematopoiéticas
TMO – Transplante de Medula Óssea
HLA – Antígeno leucocitário humano
cGy – Centigrays
HSV – Vírus Herpes Simples
VZV – Vírus Varicela Zoster
CMV – Citomegalovírus
5-FU – 5- fluoro-uracil
HeNe – Hélio-Neônio
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio
NAC – N-acetilcisteína
GM-CSF – Fator Estimulador de Colônia Macrófago Granulócito
G-CSF – Fator Estimulador de Colônia Granulócito
IL-11 – Interleucina 11
DNA – Ácido Desoxi-ribonucleíco
TPN – Nutrição Parenteral Total

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	OBJETIVOS	14
1.1.1	Objetivo Geral.....	14
1.1.2	Objetivos Específicos	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
3	DISCUSSÃO.....	29
3.1	CUIDADOS ODONTOLÓGICOS PRÉ-TRANSPLANTE	30
3.2	CUIDADOS ODONTOLÓGICOS PÓS-TRANSPLANTE.....	32
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o Transplante de Medula Óssea (TMO) é considerado o tratamento de eleição para diversas doenças que afetam a produção de células mãe hematopoiéticas e de elementos do sistema imunológico. Contudo, com a finalidade de evitar a rejeição do transplante pelo sistema imune do hospedeiro, é necessário que sejam adotadas medidas complementares como a quimioterapia e/ou radioterapia, que deprimem gravemente o sistema imunológico e, por consequência, promovem manifestações paralelas nem sempre desejáveis. Dentre tais manifestações, aquelas que acometem o sistema estomatognático são bastante freqüentes (SANTOS; MAGALHÃES, 2006; LIMA, 2010).

As complicações orais podem ser a principal causa de morbidade decorrente dos efeitos de terapias complementares (quimioterapia e radioterapia), da própria doença de base ou ainda da doença enxerto contra hospedeiro (DECH), a qual ocorre em aproximadamente 60% dos casos de TMO. Tais complicações incluem desde mucosite, ulcerações, hipossalivação, xerostomia, sangramentos, até infecções (fúngicas, bacterianas e virais) e septicemia (PETERSON et al., 2000; HERRSTEDT, 2000; FRANCESCHINI et al., 2003; ALMEIDA et al., 2004; SHARMA et al., 2005; SCULLY, 2009).

Entretanto, dentre todos os efeitos adversos citados durante o período do TMO, aquele que apresenta maior prevalência é a mucosite (SANTOS; MAGALHÃES, 2006), podendo afetar até 100% dos pacientes submetidos a tratamento quimioterápico prévio ao transplante de medula óssea (ANTUNES et al., 2007; DALL'MAGRO; DALL'MAGRO, 2008).

A mucosite oral é capaz de provocar dor e disfagia, resultando em depressão em alguns pacientes (SHARMA et al., 2005). Tais problemas tornam-se ainda mais complicados devido a sua associação com hipossalivação, xerostomia e disgeusia, que podem levar a anorexia, perda de peso e fraqueza. Inflamação severa e lesões na mucosa podem ainda aumentar a probabilidade de infecções orais ou sistêmicas. A associação de todos esses fatores pode complicar significativamente o tratamento, estender o tempo de hospitalização, diminuir a qualidade de vida do paciente e aumentar os custos financeiros do tratamento (SILVERMAN, 2007; SANTOS; MAGALHÃES, 2006).

Com base nas informações expostas, o presente estudo tem como objetivo investigar, a partir de uma revisão de literatura, meios de

prevenção e tratamento das complicações orais decorrentes do transplante de medula óssea, com maior enfoque na mucosite oral e se possível desenvolver um protocolo de tratamento odontológico pré e pós-transplante, buscando oferecer uma melhor qualidade de vida para o paciente submetido a esta terapêutica.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Estabelecer um protocolo de atendimento odontológico pré e pós-transplante de medula óssea associado à quimioterapia e/ou radioterapia.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Reconhecer as principais complicações orais decorrentes do TMO associado à quimioterapia e/ou radioterapia;
- Investigar medidas de prevenção e tratamento das complicações orais decorrentes do TMO associado à quimioterapia e/ou radioterapia, com enfoque na mucosite oral;
- Demonstrar a participação do cirurgião dentista como profissional importante na melhora da saúde oral destes pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A medula óssea é o local onde ocorre a formação das células sanguíneas. Em seu interior são encontradas as células-tronco multipotenciais, capazes de dar origem aos elementos figurados do sangue: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (CARNEIRO et al., 2007).

Realizado no Brasil pela primeira vez em 1979, na Universidade Federal do Paraná, o Transplante de Medula Óssea (TMO) é uma terapêutica que consiste na infusão de células progenitoras hematopoiéticas, obtidas a partir do sangue periférico, da própria medula óssea ou de um cordão umbilical (LJUNGMAN et al., 2006; DULLEY; SABOYA 2010) sendo, atualmente, o tratamento de eleição para muitas doenças que afetam a produção de tais células bem como de elementos do sistema imunológico (SANTOS; MAGALHÃES, 2006). É uma técnica amplamente utilizada para tratar doenças metabólicas ou imunes congênitas, malignidades hematológicas (leucemias, anemia aplásica, linfomas) e malignidades sólidas (SCULLY, 2009).

Existem diferentes modalidades de TMO. O transplante singênico é realizado entre gêmeos idênticos, sendo assim o que apresenta melhor compatibilidade; o transplante autólogo faz uso da própria medula do paciente, coletada previamente; e, finalmente, o transplante alogênico envolve doador e receptor de uma mesma espécie e origens genéticas diferentes, podendo existir ou não algum grau de parentesco entre eles (PASQUINI, 2001 apud MANCUSI et al., 2009; LITTLE et al., 2008). A compatibilidade de tipo sanguíneo e antígenos leucocitários humanos (HLAs) com testes de compatibilidade tecidual são essenciais em todos os casos, visto que geralmente resultam em um enxerto mais duradouro e em uma maior sobrevida para o paciente (LITTLE et al., 2008).

A coleta da medula se dá através de inúmeras punções aspirativas no osso ilíaco do doador, estando este sob anestesia espinal em ambiente cirúrgico. Para que não haja rejeição do enxerto, todo receptor de TMO, com exceção de transplantes singênicos ou pacientes com deficiências imunológicas graves, deve ser submetido a algum tipo de terapia imunossupressora, sendo a irradiação corporal total (1000 cGy) o método mais eficaz para tal condicionamento, associado a altas doses de quimioterapia com ciclofosfamida durante a fase de imunossupressão anterior (4 a 5 dias) ao transplante (LITTLE et al., 2008; SCULLY, 2009).

A associação do TMO com a radioterapia e/ou quimioterapia, apesar de necessária, vem acompanhada de efeitos colaterais pouco desejáveis. São freqüentes as manifestações que acometem o sistema estomatognático que, quando mais graves, são capazes de desencadear complicações sistêmicas, aumentando o tempo de internação hospitalar e, conseqüentemente, os custos do tratamento (ELTING et al., 2003; SONIS, 2004 apud FIGLIOLIA, 2006; SANTOS; MAGALHÃES, 2006; SILVERMAN, 2007).

De acordo com Little et al. (2008), complicações bucais em pacientes submetidos ao transplante apresentam-se como conseqüência de rejeição do enxerto, imunossupressão excessiva, efeito adverso de agentes imunossupressores ou DECH (doença enxerto contra hospedeiro). A presença de doença periodontal, gengivite, mucosite, infecção por herpes ou CMV (citomegalovírus), candidíase, ulcerações aftosas ou ainda lesões ulceradas extensas e de difícil cicatrização podem sinalizar imunossupressão excessiva, enquanto que hemorragia, infecção, atraso na cicatrização e formação de tumores são comumente associadas aos efeitos adversos dos agentes imunossupressores.

A DECH ocorre em aproximadamente 60% dos casos de TMO, quando o transplante arma uma resposta imune agressiva contra o receptor. A DECH aguda, a qual aparece de 10 a 100 dias após o transplante, apresenta manifestações bucais muito semelhantes à mucosite: mucosa dolorosa, descamada e ulcerada. A forma crônica ocorre após 100 dias e as lesões bucais incluem desde eritema generalizado na mucosa, lesões liquenóides e ulceração, até hipossalivação, disgeusia e infecções, principalmente candidíase (SONIS, 2004; PETERSON et al., 2000; SCULLY, 2009).

Levando em consideração a freqüência com que ocorrem, é necessário estabelecer um bom protocolo para prevenir ou minimizar as complicações estomatológicas da oncoterapia, o qual deve incluir uma avaliação e tratamento odontológico prévios com o cirurgião-dentista da equipe (MARUCCI; CRIVELLO JUNIOR, 2005).

De acordo com Carneiro et al. (2007), a aplicação sistemática de um protocolo de cuidados odontológicos antes e ainda durante o tratamento do câncer, pode estar associada a uma redução das complicações bucais, diminuindo a incidência de candidíase, mucosite, infecções e sangramento gengival, ocasionando a melhoria da saúde bucal.

Neste contexto a avaliação odontológica criteriosa torna-se necessária para a realização do diagnóstico e tratamento de qualquer problema dentário preexistente, especialmente infecções ou condições

buciais que possam levar à infecção ou à indicação de cirurgia bucal durante o período imediato após o transplante, quando o paciente encontra-se extremamente imunossuprimido (JOHNSON, 2001; LITTLE et al., 2008). A presença de placa bacteriana, cálculo, cárie dental, doença periodontal, restos radiculares, abscessos periapicais crônicos, próteses removíveis, infecção pulpar e lesões periapicais é considerada de risco para complicações infecciosas, visto que tais fatores constituem-se em reservatórios de organismos patogênicos e oportunistas (SANTOS; MAGALHÃES, 2006).

A conduta do cirurgião-dentista previamente ao tratamento oncológico deve compreender: a exodontia de elementos dentais com mau prognóstico (preferencialmente uma semana antes do início da oncoterapia), restaurações com compósito, ionômero ou compômero, preparo básico periodontal, ajustes protéticos, endodontia (inclusive de raízes para preservação do osso alveolar) e instituição de medidas de higiene oral através do emprego de dentifrício com flúor ou com flúor e bicarbonato de sódio, bem como o uso de fio dental e demais procedimentos preventivos (MARUCCI; CRIVELLO JUNIOR, 2005).

Little et al. (2008), sugerem diferentes abordagens de acordo com o perfil do paciente. Aqueles com ótimo nível de higiene bucal devem ser incentivados a manter seus dentes e informados a respeito dos riscos e possíveis complicações que esta decisão implica, enquanto que em pacientes com a higiene bucal deficiente e sem motivação para melhorá-la, deve-se considerar a realização de exodontias e confecção de próteses.

Após o transplante, recomenda-se evitar qualquer intervenção odontológica por até seis meses, em razão das várias possíveis complicações além de infecção, como fadiga, interação medicamentosa e efeitos adversos, além de aspiração inadvertida de saliva levando à pneumonia por aspiração (LITTLE et al., 2008).

Nos casos em que o paciente for submetido à quimioterapia, não se deve realizar nenhuma intervenção, principalmente extrações dentárias, sem antes combinar com o médico responsável, visto que, além da possibilidade de infecções conseqüentes à mielossupressão e imunossupressão, as drogas quimioterápicas aumentam o risco de hemorragia durante o procedimento odontológico, devido a uma redução no número de plaquetas (SILVA et al., 1996).

Quanto à hipossalivação/xerostomia, implicação bucal citada anteriormente, algumas opções terapêuticas são sugeridas na literatura. Recomenda-se manter os lábios lubrificados com vaselina ou manteiga de cacau, aplicar Dexapantenol (Bepantol) nos lábios três vezes ao dia

sob fricção suave, uso goma de mascar com xilitol, dentre outras medidas (MARUCCI; CRIVELLO JUNIOR, 2005). Para substituição salivar, pode-se lançar mão da saliva artificial (Fórmula & Ação) com sais minerais e fluoreto de sódio e Oral Balance (Laclede) gel umectante (VARELLIS, 2005). Quando ainda há um potencial de fluxo salivar, o fármaco de escolha para estimulação é a pilocarpina, podendo ser administrada sob a forma de comprimidos de 5mg, até quatro vezes ao dia por via oral (VARELLIS, 2005; DALL'MAGRO; DALL'MAGRO, 2008).

O controle desta enfermidade é essencial para que o organismo do paciente funcione de maneira adequada, visto que a saliva é responsável por funções extremamente importantes como lubrificar e proteger a mucosa bucal e os dentes, lubrificar o bolo alimentar, ajudar na deglutição, mastigação e fala, além de possuir propriedades antimicrobianas, antifúngicas e antivirais. Dentre as possíveis consequências da hipossalivação destacam-se a cárie dental, sensação de ardência, disgeusia, mau hálito, saburra lingual e infecções bucais, capazes de diminuir significativamente a qualidade de vida do indivíduo. (OLEINISKI; OLEINISKI apud TERRA, 2005).

A título de esclarecimento, é interessante destacar que o termo xerostomia refere-se apenas à sensação de boca seca, enquanto que hipossalivação trata-se da diminuição da quantidade de saliva propriamente dita. (LONGMAN et al., 2000; OLEINISKI; OLEINISKI apud TERRA, 2005; IKEBE et al., 2007; LOPES et al., 2008).

Para o tratamento de infecções oportunistas, Marucci e Crivello Junior (2005) recomendam o uso de medicamentos antibacterianos, antivirais e antifúngicos. Dentre os antibacterianos a amoxicilina, que pode ser associada ao clavulanato de potássio e o metronidazol estão indicados. O aciclovir tem sido uma opção terapêutica no tratamento da infecção viral, enquanto, cetoconazol e fluconazol são usados no tratamento das infecções fúngicas associadas (tabela 1).

Tabela 1: Medicamentos Usados nas Infecções Associadas à Mucosite Oral

TIPO DE INFECÇÃO	MEDICAMENTOS UTILIZADOS
INFECÇÃO POR BACTÉRIAS	<p>a) Infecções por Aeróbios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina 500 mg, 1 cápsula a cada 8 horas, durante uma semana - Amoxicilina 875 mg, 1 cápsula a cada 12 horas durante uma semana <p>b) Infecções por Anaeróbios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metronidazol 250 mg, 1 comprimido a cada 6 horas, durante 5 dias, ou 400 mg a cada 12 horas, durante 5 dias <p>c) Infecções por microorganismos produtores de betalactamases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina 500 mg em associação com clavulanato de potássio 125 mg, 1 cápsula a cada 8 horas, durante uma semana
INFECÇÃO POR VÍRUS	<ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir, comprimidos de 200 mg, 5 vezes ao dia, durante 5 dias - Valaciclovir, comprimidos de 500 mg, 5 vezes ao dia, durante 5 dias
INFECÇÃO POR FUNGOS	<ul style="list-style-type: none"> - Cetoconazol, 1 comprimido de 200 mg por dia, durante 10 dias - Fluconazol, 1 cápsula de 100 mg por dia durante 10 dias.

A cavidade bucal representa uma porta de entrada bastante frequente para infecções sistêmicas. O aumento do grau e duração da mielossupressão é diretamente proporcional ao risco para infecções e estas, em caso de mioablação severa, podem ser fatais, mesmo as de origem bucal (SILVERMAN et al., 2002).

As infecções bacterianas bucais em pacientes que apresentam mielossupressão são comumente associadas à doença periodontal e endodôntica, embora infecções da mucosa bucal também possam estar envolvidas. Em imunocomprometidos, microrganismos tipicamente

considerados de baixa virulência são capazes de desencadear infecções locais ou sistêmicas.

Apesar de não ser uma ocorrência comum, pacientes com neutropenia induzida pelo câncer podem apresentar exacerbação da doença periodontal pré-existente, resultando em seqüelas sistêmicas, incluindo bacteremia. A manifestação clínica deste quadro pode ocorrer de maneira súbita, já que os sinais inflamatórios associados são normalmente mascarados durante o processo de mielossupressão.

Além do emprego de antimicrobianos, como citado anteriormente, procedimentos odontológicos devem ser realizados: remoção da placa bacteriana que, quando presente, aumenta o risco de infecção tanto local quando sistêmica e irrigação local com agentes efervescentes (peróxidos), os quais são tóxicos para as bactérias anaeróbias que colonizam a bolsa periodontal (SILVERMAN et al., 2002).

Quanto às infecções fúngicas as mais comumente encontradas em pacientes com câncer quando imunossuprimidos são àquelas provocadas por *Candida*, sendo a variante pseudomembranosa a mais freqüente (HERRSTEDT, 2000). A combinação de diversos fatores contribui para a sua ocorrência, dentre eles a mielossupressão, hipossalivação, desequilíbrio da flora microbiana induzido por antibióticos, bem como soluções de continuidade e desregulação imunológica da mucosa.

Mesmo com o emprego de medicação antifúngica tópica e sistêmica, a resolução completa da infecção pode não ocorrer até que a recuperação da medula esteja bem estabelecida (SILVERMAN et al., 2002).

Quanto às infecções virais, manifestações clínicas são frequentes em pacientes com câncer mielossuprimidos e ocorrem, geralmente, como consequência da reativação de um vírus previamente latente no organismo, incluindo-se o HSV (vírus do herpes simples), VZV (vírus varicela zoster) e CMV (citomegalovírus). As úlceras presentes podem apresentar-se persistentes e dolorosas.

Recomenda-se que pacientes soropositivos antes da mieloablação sejam submetidos à profilaxia antiviral durante o período de supressão da medula (SILVERMAN et al., 2002). Esta maior suscetibilidade à infecção do paciente transplantado imunossuprimido, reforça a indicação de profilaxia antibiótica, procedimento que vem sendo recomendado em diversos hospitais com centro de transplante, antes de qualquer procedimento odontológico capaz de desencadear uma bacteremia transitória. O protocolo básico para profilaxia consiste em 2g

de amoxicilina associada a 500mg de metronidazol, 1 hora antes do procedimento a ser realizado. Frente à impossibilidade de administração por via oral da amoxicilina, deve-se administrar 1g de ampicilina intravenosa associada a 500mg de metronidazol, 1 hora antes do procedimento. Para pacientes alérgicos a penicilinas, faz-se a administração de 1g de vancomicina ou imipenem, através de infusão lenta ao longo de 1 hora antes do procedimento. (LITTLE et al., 2008).

Como citado anteriormente dentre todos os efeitos adversos relatados durante o período do TMO, aquele que apresenta maior prevalência é a mucosite (DUCAN; GRANT, 2003; SANTOS; MAGALHÃES, 2006; YAMAGATA et al., 2011). Ela pode afetar até 100% dos pacientes submetidos a tratamento quimioterápico prévio ao transplante de medula óssea (RUBENSTEIN et al., 2004; ANTUNES et al., 2007; DALL'MAGRO; DALL'MAGRO, 2008).

A toxicidade do tratamento na cavidade bucal diminui ou inibe a divisão das células epiteliais da camada basal as quais, em situação normal, apresentam um alto “turn-over”, que garante a reposição do epitélio que descama devido ao atrito presente na boca. Quando não ocorre a reposição dessas células, há uma exposição do tecido conjuntivo adjacente que provoca dor intensa, ulcerações e dificuldades para falar e mastigar (SANTOS; MAGALHÃES, 2006).

A mucosite oral pode interferir significativamente na qualidade de vida do paciente, além de agir como porta de entrada para septicemia, principalmente estreptocócica, algumas vezes com consequências fatais. Tais complicações podem ainda estender o tempo de hospitalização e aumentar o custo do tratamento (SCULLY, 2009).

Os primeiros sinais e sintomas da mucosite incluem eritema e edema, sensação de queimação e aumento da sensibilidade a alimentos quentes ou condimentados. Áreas eritematosas podem evoluir para placas brancas elevadas descamativas, e posteriormente para úlceras dolorosas (KÖSTLER et al, 2001; DUNCAN; GRANT, 2003; RUBENSTEIN et al., 2004; De LUCIA et al., 2004). A Organização Mundial de Saúde criou uma escala em 1979 para graduar a mucosite, baseada em sinais objetivos e subjetivos, que varia de 0 a 4 (tabela 2) (WHO, 1979).

Tabela 2: Graduação da Mucosite Oral e Alterações Associadas (fonte: OMS)

GRAU DE MUCOSITE	ALTERAÇÕES ASSOCIADAS
0	Sem alterações
1	Eritema, irritação, dor
2	Eritema, úlceras – é possível a ingestão de alimentos sólidos
3	Úlceras – é possível somente a ingestão de líquidos
4	A ingestão de sólidos e líquidos é impossível

Segundo Silverman (2007), o risco de mucosite diminui quando se faz uso de quimioterápicos mais brandos, como gencitabina (Gemzar), e é maior quando são empregados fármacos mais agressivos como o 5-fluoro-uracil (5-FU) e a cisplatina, e/ou quando estes estão associados à radioterapia. Uma revisão sistemática de literatura realizada por Albuquerque e Camargo (2007), destacou um número significativo de citações referentes à higiene oral, programa de cuidados orais e bochechos como meios de prevenção da mucosite oral. Foram mencionados bochechos com solução salina 0,9%, camomila, bicarbonato de sódio, suspensões com magnésio e hidróxido de alumínio, nistatina (para a prevenção contra fungos) e fluoreto de sódio em gel a 0,05%.

De acordo com Franceschini et al. (2003), os pacientes devem ser instruídos para evitar o uso de substâncias irritantes ou abrasivas, tabaco, álcool, bebidas ou alimentos muito quentes ou frios.

As conseqüências da mucosite podem ser minimizadas também através da diminuição das doses e do campo da radiação, utilizando barreira protetora de mucosa, empregando amifostina antes da terapia (200mg/m²/dia) e enxaguatório de betametasona quatro vezes ao dia (SCULLY, 2009). A amifostina possui efeito citoprotetor, diminuindo a fibrose e a necrose das células (MARUCCI; CRIVELLO JUNIOR, 2005).

Uma vez instalado o quadro de mucosite, o foco do tratamento passa a ser uma meticulosa higiene oral (BIRRON et al., 2000; CHENG e al., 2001), bem como alívio dos sintomas. Alguns cuidados devem ser tomados com o paciente: limpeza atraumática da mucosa oral e boa higiene, manutenção da umidade dos lábios e cavidade oral, enxágües com soluções salinas (bicarbonato de sódio), uso de anestésicos tópicos

(Xilocaína viscosa 2%), analgésicos derivados da morfina, triancinolona pomada (Omcilon A em orabase), dexametasona (Decadron elixir), suspensão de alumínio e magnésio e laserterapia (VARELLIS, 2005). Colutórios com álcool em sua composição devem ser evitados, bem como a clorexidina que, além de provocar manchamento dos dentes, pode agravar a mucosite e a disgeusia. Quanto à escovação dental propriamente dita, recomenda-se que esta seja realizada cuidadosamente após todas as refeições, com dentífrício fluoretado e escova atraumática, seguida do uso de fio dental. Se a escova agredir pode-se lançar mão do uso de cotonetes (MARUCCI; CRIVELLO JUNIOR, 2005).

Também é muito importante o cuidado para manter a hidratação, visto que as dores experienciadas pelo paciente podem impedir a ingestão de líquidos em quantidades adequadas (MARUCCI; CRIVELLO JUNIOR, 2005). Silverman et al. (2002), sugerem a implementação de um tratamento em etapas, onde primeiramente faz-se o uso de agentes tópicos e, posteriormente, são administradas medicações sistêmicas de forma intermitente ou contínua. A relação entre o grau de severidade da mucosite e a terapia aplicada pode ser visto na tabela 3.

Tabela 3 – Manejo da Mucosite Oral (SILVERMAN et al., 2002)

GRAU DE MUCOSITE	TERAPIA INICIAL
LEVE	Bochechos brandos com solução salina: - Solução de bicarbonato de sódio Agentes para proteção da mucosa: - Soluções antiácidas - Soluções de caolim Agentes lubrificantes solúveis em água, incluindo saliva artificial
LEVE À MODERADA	Anestésicos tópicos: - Lidocaína viscosa - Bochecho ou <i>spray</i> de diclonina - <i>Spray</i> e gel de benzocaína - Solução de difenidramina Hidroxiopropil celulose – agentes formadores de película (p.ex. Zilactin®)
MODERADA À SEVERA	Analgésicos opióides: - Morfina - Fentanil - Meperidina

A laserterapia de baixa intensidade, citada anteriormente, vem sendo utilizada também como tratamento preventivo, na tentativa de diminuir a incidência de mucosite oral e a dor associada em pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia ou quimiorradioterapia previamente ao TMO (CIAIS et al., 1992; BARASCH et al., 1995; COWEN et al., 1997; BENSADOUN et al., 1999; MIGLIORATI et al., 2001; KELNER e CASTRO, 2007; HENRIQUES et al., 2008; SILVA et al., 2011). Estudos relatam que esta terapia promove a cicatrização de feridas, além de reduzir dor e inflamação (KUHN, 2007; SOBRINHO 2007 apud DALL’MAGRO; DALL’MAGRO 2008). O tratamento com laser HeNe (hélio-neônio) tem sido o mais estudado para a prevenção ou redução de mucosite oral e dor associadas à cancerterapia (incluindo TMO) (ANTUNES et al., 2007).

No Brasil, Antunes et al. (2007), realizaram um estudo randomizado com 38 pacientes submetidos a transplante de medula óssea, autólogo ou alogênico, afim de investigar os efeitos clínicos da laserterapia de baixa potência na redução da severidade da mucosite oral induzida. A avaliação dos quadros de mucosite foi feita de acordo com

as escalas da OMS (Organização Mundial de Saúde) e OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale). Os resultados demonstraram que no grupo que recebeu a laserterapia, 94,7% dos pacientes apresentaram mucosite oral de grau igual ou menor que 2 incluindo 63,2% com grau 0 e 1, enquanto que no grupo controle, apenas 31,5% apresentaram estes graus de mucosite ($P < 0,001$). Utilizando a OMAS através do cálculo da área ulcerada, 5,3% do pacientes do grupo submetido ao laser apresentaram úlceras cujo diâmetro variou de $9,1 \text{ cm}^2$ a 18 cm^2 , enquanto 73,6% dos pacientes do grupo controle apresentaram úlceras de mesmo tamanho ($P = 0,003$). Concluiu-se, portanto, que a laserterapia de baixa intensidade é um importante aliado na redução da incidência de mucosite. Segundo Marucci e Crivello Junior (2005), a laserterapia de baixa potência atrasa a instalação das mucomiosites, atenua o pico da manifestação, diminui a duração, apressa a reparação ao estimular a divisão celular e promove analgesia ao modificar a condução nervosa pela produção de endorfinas e encefalinas.

Por fim, de acordo com Silverman (2007), diversas terapias direcionadas vêm sendo avaliadas visando à prevenção e/ou tratamento da mucosite oral, incluindo amifostina e outros antioxidantes, fatores de crescimento, citocinas e glutamina.

A amifostina é um protetor contra radiação amplamente estudado para prevenção de mucosite oral induzida por quimioterapia ou radioterapia. Acredita-se que sua ação se dê através da destruição de radicais livres, protegendo contra espécies reativas de oxigênio (ROS) geradas pela exposição à radiação. A Amifostina foi aprovada nos Estados Unidos por reduzir a incidência de hipossalivação/xerostomia severa em pacientes com câncer de cabeça e pescoço associado à radioterapia, mas não foi aprovada para mucosite oral. Foi também demonstrado que oferece proteção contra mucosite induzida por tratamento com epirubicina e gencitabina, além de reduzir a incidência de mucosite oral severa (grau 3/4) em pacientes tratados com quimioterapia, para câncer de cabeça e pescoço (SILVERMAN, 2007).

Pesquisadores de um estudo randomizado fase III com 303 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço prévio não tratado que receberam radioterapia, encontraram que a amifostina reduziu a incidência de hipossalivação aguda de grau 2 ou mais, mas não apresentou efeito contra mucosite (BRIZEL et al. 2000). Em contrapartida, uma recente meta análise de 1451 pacientes com câncer que receberam radioterapia com amifostina demonstraram uma redução significativa no risco de mucosite (SASSE et al. 2006). Entretanto, efeitos adversos associados a tal agente, como náusea, vômito,

hipotensão e reações alérgicas, são bastante significativos e podem limitar sua utilidade clínica.

Devido à encorajadora atividade observada com a amifostina, outros componentes inibidores de ROS têm sido avaliados para a proteção contra mucosite oral. A aplicação tópica do antioxidante N-acetilcisteína (NAC) reduziu a severidade da mucosite oral em modelos animais (BLONDER et al., 2001). A Benzidamina hidrocloreto é capaz de inibir a produção de citocinas inflamatórias podendo, assim, reduzir os danos à mucosa decorrentes de radiação. O uso de suspensão oral contendo esta substância diminuiu a incidência de mucosite oral em um estudo randomizado, controlado por placebo, de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço que receberam radioterapia (EPSTEIN et al., 2001). A Benzidamina hidrocloreto também postergou o uso de analgésicos quando comparado com o placebo. O uso deste agente não foi aprovado nos Estados Unidos.

Em alguns estudos, o uso de células hematopoiéticas estimuladoras de colônia culminou na redução de mucosite oral associada à cancerterapia. No estudo realizado por Kannan et al. em 1997 utilizando 10 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, demonstrou-se que o uso de GM-CSF (fator estimulador de colônia macrófago granulócito) ofereceu proteção contra mucosite associada à radiação, porém tal efeito não foi observado em outros estudos (TEJEDOR et al., 2000). Em outro estudo, a injeção cutânea de GM-CSF em 29 pacientes submetidos à radioterapia para câncer de laringe em estágio inicial (MCALEESE et al., 2006) resultou em uma diminuição da severidade da mucosite e resultados similares foram observados em pacientes irradiados devido a tumores orofaríngeos (MASUCCI et al., 2005). Contudo, o emprego de enxaguante bucal contendo GM-CSF não se apresentou efetivo como profilaxia para mucosite oral em pacientes com câncer, submetidos a transplante autólogo de células hematopoiéticas, e altas doses de quimioterapia (DAZZI et al., 2003). De acordo com Karthaus e colaboradores (1998) o fator estimulador de colônia granulócito (G-CSF) apresentou, de maneira geral, uma menor atividade que o GM-CSF neste aspecto. Em 8 pacientes com linfoma os quais receberam altas doses de metotrexato, enxaguantes bucais à base de G-CSF diminuíram a severidade de mucosite oral em comparação ao placebo. Em outro estudo pequeno de pacientes que receberam radioterapia hiperfracionada, não foi observada diminuição na incidência de mucosite com o uso de G-CSF, embora tenha havido menos intervalos de tratamento (MASCARIN et al., 1999). Para estabelecer a eficácia destes agentes na mucosite oral induzida por

químio ou radioterapia, será necessária a realização de estudos randomizados maiores.

A citocina pleiotrópica IL-11, tem sido investigada por atenuar os efeitos mucotóxicos da radio e quimioterapia, e tem demonstrado atividade em pequenos modelos animais (SONIS et al., 1999). Em estudo fase II, a IL-11(interleucina 11) foi administrada em pacientes submetidos a regimes de altas doses de condicionamento e TCH (transplante de células hematopoiéticas) alogênico para neoplasias hematológicas. Entretanto, a determinação do benefício da IL-11 não foi possível, devido à alta taxa de mortalidade neste estudo (ANTIN et al., 2002). Edema e arritmia cardíaca são possíveis efeitos colaterais da terapia com esta substância (SMITH, 2000).

A Palifermina (Kepivance), ou fator de crescimento queratinócito humano recombinante-1, é outro componente capaz de reduzir mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia citotóxica. A Palifermina possui múltiplos mecanismos de ação, incluindo controle de citocinas pró inflamatórias; inibição de danos ao DNA e apoptose de células epiteliais; bem como simulação de crescimento, diferenciação e migração de células epiteliais (BLIJLEVENS; SONIS, 2006; NASILOWSKA-ADAMSKA et al., 2011). Em modelos murinos, o tratamento com Palifermina previamente à quimioterapia exerceu efeito trófico e protetor na mucosa intestinal e glândulas salivares (BORGES et al., 2006).

Estudos clínicos têm demonstrado que a Palifermina é capaz de exercer efeito mucoprotetor em pacientes tratados com quimioterapia ou radioterapia. Um pequeno estudo de 64 pacientes com câncer colorretal metastático tratados com 5-FU/leucovorin apresentaram menores índices de mucosite oral (grau 2 ou mais) e sintomas menos severos em relação ao grupo controle quando a Palifermina foi administrada por 3 dias antes da quimioterapia (ROSEN et al., 2006).

Em uma pesquisa que envolveu 212 pacientes acometidos de câncer hematológico e submetidos à quimioterapia intensa associada a TCH, a Palifermina (60 µg/kg/d) foi administrada por 3 dias consecutivos previamente ao início da terapia condicionante e após o TCH autólogo (SPIELBERGER et al., 2004; STIFF et al., 2006). Apesar de a Palifermina ter reduzido significativamente a incidência de mucosite oral grau 3/4 (63% vs 98%; $P < 0,001$), tal redução na mucosite de grau 4 foi ainda mais impressionante (20% vs 62%; $P < 0,001$). Foram também alcançadas reduções significativas na incidência de sensação dolorosa na boca e garganta, na necessidade de administração de analgésicos opióides, e no uso de TPN (nutrição

parenteral total). A diminuição dos custos relativos à saúde e melhoria da qualidade de vida também foram observados neste estudo. Dentre os efeitos adversos relacionados à Palifermina pode-se observar toxicidade dermatológica (exantema, edema, eritema e prurido), toxicidade oral (disestesia, descoloração da língua, espessamento da língua, disgeusia), e artralgia (SIDDQUI; WELLINGTON, 2005). Estudos em andamento estão ainda avaliando a capacidade da Palifermina de reduzir a mucosite oral em pacientes que estão recebendo tratamento quimiorradioterápico para câncer de cabeça e pescoço e no ajuste da transplantação.

Diversas neoplasias são caracterizadas pela diminuição dos níveis de Glutamina, o que pode ser posteriormente exacerbado por dano celular provocado pela cancerterapia. Suplementação de Glutamina pode reverter este efeito e ajudar na proteção dos tecidos mucosos contra danos causados pela radioterapia ou quimioterapia e, desta maneira, acelerar o processo de recuperação (SAVARESE et al., 2003). Saforis (AES-14; glutamina combinada com UpTec, um avançado sistema de liberação de droga) foi desenvolvido para tratamento de pacientes submetidos a quimioterapia ou radioterapia.

Um teste inicial com suspensão oral de glutamina foi realizado em 21 mulheres com câncer de mama metastático tratadas com altas doses de paclitaxel e melfalano (Alkeran[®]) como um regime de condicionamento para TCH autólogo. Pacientes que fizeram uso de Glutamina experimentaram uma diminuição na gravidade e duração da mucosite oral, tornando menor a necessidade de morfina parenteral para alívio da dor (COCKERHAM et al., 2000). Tais resultados culminaram na realização de um estudo controlado por placebo, “crossover”, fase III, que avaliou a capacidade do Saforis em reduzir a incidência e severidade de mucosite oral em pacientes com câncer de mama recebendo quimioterapia. De 2084 pacientes tratados com múltiplos ciclos de 5-FU, doxorrubicina e ciclofosfamida, 326 mulheres desenvolveram mucosite oral (grau ≥ 2). Este subgrupo de pacientes foi organizado de maneira aleatória para receber tratamento com Saforis (2,5 g três vezes ao dia) ou placebo por 14 dias após a quimioterapia.

Os resultados obtidos demonstraram que o uso de Saforis reduziu a incidência de mucosite oral (grau ≥ 2) em 22% em comparação ao placebo ($P = 0,026$), assim como sua duração ($P = 0,048$). Nos pacientes que foram trocados do grupo que recebeu Saforis para o grupo placebo no ciclo dois, sugeriu-se um efeito de transição, reduzindo em 36% o risco de mucosite se comparado com o placebo isoladamente ($P = 0,027$). Não houve aumento da incidência de efeitos adversos relacionados ao tratamento com Saforis (PETERSON et al.,

2007). Estes dados sugerem que o agente em questão pode ser de grande utilidade para prevenção ou redução da incidência de mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento contra o câncer.

O estudo das complicações orais e estabelecimento de um protocolo de atendimento odontológico justifica-se pelo fato de que transplantes de órgãos e medula óssea vêm sendo realizados com sucesso nos dias de hoje, portanto a tendência é que um número cada vez maior de pacientes viva mais após o transplante, aumentando, conseqüentemente, o número desses pacientes que procurarão tratamento odontológico (LITTLE et al., 2008).

3 DISCUSSÃO

De acordo com Scully (2009), em pacientes submetidos ao TMO, complicações orais podem ser a principal causa de morbidade decorrente tanto dos efeitos da radio e quimioterapia, quanto da própria doença de base ou ainda da doença enxerto contra hospedeiro. A análise da literatura demonstra que tais manifestações ocorrem com frequência e, quando mais graves, são capazes de desencadear complicações sistêmicas, aumentando o tempo de internação hospitalar e, conseqüentemente os custos do tratamento (ELTING et al., 2003; SONIS, 2004 apud FIGLIOLIA, 2006; SANTOS; MAGALHÃES, 2006; SILVERMAN, 2007).

Marucci e Crivello Junior (2005) concordam que, levando em consideração a frequência com que ocorrem, é necessário estabelecer um bom protocolo para prevenir ou minimizar as complicações estomatológicas da oncoterapia, o qual deve incluir avaliação e tratamento odontológico prévios com o cirurgião dentista da equipe.

O estudo e conhecimento destas manifestações é de extrema importância, pois atualmente, transplantes de órgãos e de medula óssea vem sendo realizados com sucesso aumentando assim o número de pacientes que sobrevivem a tal procedimento, conseqüentemente aumentando a sobrevida após o transplante. Com o avanço científico e tecnológico este sucesso tende a ser cada vez mais expressivo, contribuindo para o aumento do número desses pacientes que procurarão atendimento odontológico (LITTLE et al., 2008).

Uma avaliação odontológica criteriosa faz-se necessária para a realização do diagnóstico, elaboração do plano e execução do tratamento de qualquer problema dentário preexistente. Tal conduta deve, sempre que possível, ser realizada antes do TMO, entretanto, é importante salientar que a intervenção odontológica também pode ser realizada

após o TMO, principalmente para o tratamento de infecções locais que possam comprometer o transplante realizado. Esta opinião é corroborada por autores como Little et al. (2008), e posiciona o cirurgião dentista como elemento importante que é na equipe de saúde envolvida com o caso.

3.1 CUIDADOS ODONTOLÓGICOS PRÉ-TRANSPLANTE

Marucci e Crivello Junior, 2005, sugerem que, previamente ao tratamento oncológico, devemos instituir medidas de higiene oral através da utilização de dentifrício fluoretado ou com flúor e bicarbonato de sódio, bem como o uso de fio dental e demais medidas preventivas. A conduta do cirurgião dentista deve ainda compreender a exodontia de elementos dentais com prognóstico ruim (preferencialmente uma semana antes do início da oncoterapia), restaurações com compósito, ionômero ou compômero, preparo periodontal básico, ajustes protéticos e endodontias, inclusive de raízes para preservação do osso alveolar.

Já Little et al. (2008), sugerem diferentes abordagens de acordo com o perfil de cada paciente. A realização de exodontias e confecção de próteses devem ser consideradas em pacientes com higiene bucal deficiente e sem motivação para melhorá-la, ao passo que, aqueles com ótimo nível de higiene dental, devem ser incentivados a manter seus dentes e informados a respeito dos riscos e possíveis complicações que esta decisão implica.

A respeito de infecções bacterianas bucais em pacientes mielossuprimidos, Silverman et al. (2002), afirmam que estas são comumente associadas à doença periodontal e endodôntica, embora infecções da mucosa bucal também possam ocorrer. Em indivíduos imunocomprometidos, microrganismos tipicamente considerados de baixa virulência tornam-se capazes de desencadear infecções locais ou sistêmicas.

Apesar de não ser uma ocorrência comum, pacientes com neutropenia induzida pelo câncer podem apresentar exacerbação da doença periodontal pré-existente, resultando em seqüelas sistêmicas, incluindo bacteremia. A manifestação clínica deste quadro pode ocorrer de maneira súbita, já que os sinais inflamatórios associados são normalmente mascarados durante o processo de mielossupressão.

Para prevenir o desenvolvimento deste tipo de complicação, o autor sugere, além do emprego de antimicrobianos, a realização de procedimentos odontológicos básicos, tais como: remoção da placa

bacteriana (DJURIC et al., 2006) que, quando presente, aumenta o risco de infecção tanto local quando sistêmica e irrigação local com agentes efervescentes (peróxidos), os quais são tóxicos para as bactérias anaeróbias que colonizam a bolsa periodontal.

Para Little et al. (2008) esta maior suscetibilidade à infecção do paciente transplantado imunossuprimido, reforça a indicação de profilaxia antibiótica, antes de qualquer procedimento odontológico com potencial para desencadear uma bacteremia transitória.

Em estudo desenvolvido por Franceschini et al. (2003) sugere-se que os pacientes imunocomprometidos devem ser instruídos a fim de evitar o uso de substâncias irritantes ou abrasivas, tabaco, álcool, bebidas ou comidas muito quentes ou muito frias. Uma medida simples visando à prevenção da mucosite, efeito adverso mais prevalente durante o período de TMO.

Como outros meios de prevenção da mucosite oral, uma revisão sistemática realizada por Albuquerque e Camargo (2007), destacou um número importante de citações que fazem referência à higiene oral, a programa de cuidados orais e bochechos, como fundamentais. Foram citados bochechos com solução salina 0,9%, camomila, bicarbonato de sódio, suspensões com magnésio e hidróxido de alumínio, nistatina (para a prevenção contra fungos) e fluoreto de sódio em gel a 0,05%. Objetivando minimizar as conseqüências da mucosite, o cirurgião dentista pode ainda prescrever enxaguatório a base de betametasona quatro vezes ao dia (SCULLY, 2009).

Uma alternativa menos convencional que vem ganhando bastante espaço na literatura é a laserterapia de baixa intensidade. Esta tem sido utilizada como medida preventiva, na tentativa de diminuir a incidência de mucosite oral e sua dor associada em pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia ou quimiorradioterapia previamente ao TMO (MIGLIORATI et al., 2001; RUBENSTEIN et al., 2004). De acordo com Antunes et al. (2007) o tratamento com laser HeNe tem sido o mais estudado para que tais objetivos sejam alcançados. Estudos relatam que, além de reduzir dor e inflamação, esta terapia promove a cicatrização de feridas. Marucci e Crivello Junior (2005) elucidam que a laserterapia de baixa potência atrasa a instalação das mucosites, atenua o pico da manifestação, diminui a duração, apressa a reparação ao estimular a divisão celular e promove analgesia ao modificar a condução nervosa pela produção de endorfinas e encefalinas.

3.2 CUIDADOS ODONTOLÓGICOS PÓS-TRANSPLANTE

Uma vez finalizada a etapa de prevenção, a responsabilidade do cirurgião dentista passa a ser com o tratamento das complicações orais advindas do transplante e das terapias complementares. No caso de mucosite instalada, Varellis (2005) sugere uma mudança no foco da conduta inicial, a qual passa a ter como base uma meticulosa higiene oral, bem como o alívio dos sintomas. Dentre os cuidados a serem tomados com o paciente, o autor cita a limpeza atraumática da mucosa oral, boa higiene, manutenção da umidade dos lábios e cavidade oral, enxágues com soluções salinas, uso de anestésicos tópicos, analgésicos opióides, anti-inflamatórios esteroidais, bochechos com água bicarbonatada e a laserterapia.

Tais medidas visam combater a infecção local que pode como no pré TMO, comprometer o pós TMO, assim como, combater sintomas como a dor que influência direta e decisivamente na ingestão de alimentos e líquidos. Como já foi relatado, estes pacientes se desnutrem e desidratam com muita facilidade (MARUCCI; CRIVELLO JUNIOR, 2005), além do que a imunossupressão favorece a disseminação de infecções locais como as presentes na cavidade bucal.

Quanto à escovação dental propriamente dita, Marucci e Crivello Junior (2005) recomendam que esta seja realizada com cuidado após todas as refeições, utilizando dentífrício fluoretado e escova ultramacia, seguida do uso de fio dental. Se a escova agredir, esta pode ser substituída por cotonetes. Colutórios com álcool em sua composição devem ser evitados, assim como a clorexidina que, além de provocar manchamento dos dentes, pode agravar os quadros de mucosite e disgeusia.

De acordo com Little et al. (2008) durante o período que sucede o transplante, qualquer intervenção odontológica deve ser evitada por até seis meses, isso em razão das várias possíveis complicações além de infecção, como fadiga, interação medicamentosa e efeitos adversos, bem como o risco de aspiração inadvertida de saliva levando à pneumonia por aspiração.

Em 1996, Silva e colaboradores ressaltam a importância da interdisciplinaridade, quando citam a necessidade da existência de um relacionamento profissional entre o cirurgião dentista e o médico responsável pelo paciente. Quando o paciente for submetido à quimioterapia, não se deve realizar nenhuma intervenção odontológica, principalmente extrações dentárias, sem consulta prévia ao médico que

assiste o paciente, visto que, além da possibilidade de infecções conseqüentes à mielossupressão e imunossupressão, as drogas quimioterápicas causam redução no número de plaquetas e deste modo podem induzir hemorragia durante o procedimento odontológico.

O controle da infecção bucal é sem dúvida o ponto chave em todo o processo, seja antes ou após o TMO. Enfocando as infecções (oportunistas) que se associam por exemplo, a mucosite o tratamento pode ser efetivado pela administração de medicamentos antibacterianos, antivirais e antifúngicos (Marucci e Crivello Junior, 2005).

No que diz respeito à hipossalivação/xerostomia, outra implicação bucal bastante prevalente, diferentes opções terapêuticas são sugeridas na literatura, algumas com bons resultados outras nem tanto (MARUCCI; CRIVELLO JUNIOR, 2005, VARELLIS, 2005, VARELLIS, 2005; DALL'MAGRO; DALL'MAGRO, 2008), mas sem dúvida, é outro ponto de fundamental importância a ser considerado no contexto da TMO, pois a hipossalivação favorece o aparecimento de uma quantidade enorme de alterações bucais, quer em tecidos moles ou duros, e dentre elas a infecção local e sua possível disseminação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseando-se nas informações obtidas a partir deste estudo, pode-se concluir que a cavidade oral, além de constituir um sítio de grande potencial infeccioso, é amplamente afetada pelas consequências do transplante de medula óssea associado à radioterapia e/ou quimioterapia.

Dentre as manifestações estomatológicas encontradas em pacientes submetidos a esta modalidade terapêutica, a mucosite aparece como a mais prevalente, seguida de infecções oportunistas, virais, fúngicas ou bacterianas.

Os cuidados odontológicos pré e pós-transplante de medula óssea são, em sua grande maioria, procedimentos básicos como o uso de enxaguatórios e a instituição de medidas de higiene oral. Apesar de simples, o emprego de tais procedimentos pode prevenir complicações graves, como a bacteremia, bem como aumentar significativamente a qualidade de vida do paciente.

Pôde-se observar que a elaboração de um protocolo pré e pós TMO que possa ser aplicado a quase todos os pacientes é inviável, principalmente porque as manifestações decorrentes do transplante e terapias associadas variam muito entre eles. Protocolos personalizados baseados na manutenção da higiene oral, que levem em consideração o momento no qual o paciente se encontra podem ser elaborados e postos em prática.

Levando em consideração todos estes fatores, é possível afirmar que o cirurgião dentista é, de fato, um importante colaborador durante a preparação, acompanhamento e recuperação de um paciente submetido ao TMO, sendo imprescindível sua presença na equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, I.L.S., CAMARGO, T.C. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, n. 2, p. 195-209, abr/jun. 2007.

ALMEIDA, F.C.S., CAZAL, C., DURAZZIO, M.D., FERRAZ, A.R., SILVA, D.P. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, v. 3, n. 2, p. 62-69, 2004.

ANTIN, J.H., LEE, S.J., NEUBERG, D., ALYEA, E., SOIFFER, R.J., SONIS, S., FERRARA, J.L.M. A phase I/II double-blind, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 for mucositis and acute GVHD prevention in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantat*, v. 29, p. 373-377, 2002.

ANTUNES, H.S., AZEVEDO, A.M., BOUZAS, L.F.S., ADÃO, C.A.E., PINHEIRO, C.T., MAYHE, R., PINHEIRO, L.H., AZEVEDO, R., MATOS, V.D., RODRIGUES, P.C., SMALL, I.A., ZANGARO, R.A., FERREIRA, C.G. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial, *Blood*, v. 109, n. 5, p. 2250-2255, mar. 2007.

BARASCH, A., PETERSON, D.E., TANZER, J.M., D'AMBROSIO, J.A., NUKI, K., SCHUBERT, M.M., FRANQUIN, J.C., CLIVE, J., TUTSCHKA, P. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*, v. 76, p. 2550-2556, 1995.

BENSADOUN, R.J., FRANQUIN, J.C., BENEZERY, K., CIAIS, G., TARDIEU, C., DEJOU, J., DAR COURT, V., CHEYNET, C., COWEN, D., NGUYEN, T.D., DASSONVILLE, O., LAUDOYER, Y., POISSONNET, G., CHAUVEL, P., SCHNEIDER, M., HAMDY, M., ZATTARA, H., DEMARD, F. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*, v. 7, n. 4, p. 244-252, 1999.

BIRON, P. SEBBAN, C., GOURMET, R., CHVETZOFF, G., PHILIP, I., BLAY, J.Y. Research controversies in management of oral mucositis. Support Care Center, v. 8, p. 68-71, 2000.

BLIJLEVENS, N., SONIS, S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. Annals of Oncology, v. 18, n. 5, p. 817-826, maio, 2007.

BLONDER, J., ETTER, J., SAMANIEGO, A., SCHAUER, W., FEY, E.G., SONIS, S., ROSENTHAL, G.J. Topical bioadhesive antioxidants reduce the severity of experimental radiation induced oral mucositis. Proc Am Soc Clin Oncol, v. 20, p. 1606, 2001.

BORGES, L., REX, K.L., CHEN, J.N., WEI, P., KAUFMAN, S., SCULLY, S., PRETORIUS, J.K., FARRELL C.L. A protective role for keratinocyte growth factor in a murine model of chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, v. 66, p. 254-262, 2006.

BRIZEL, D.M., WASSERMAN, T.H., HENKE, M., STRNAD, V., RUDAT, V., MONNIER, A., ESCHWEGE, F., ZHANG, J., RUSSELL, L., OSTER, W., SAUER R. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. Journal of Clinical Oncology, v. 18, p. 3339-3345, 2000.

CARNEIRO, F.M., SILVA, L.C.P., CRUZ, R.A. Manifestações gerais das leucemias agudas na infância. Aspectos básicos para o conhecimento do cirurgião-dentista. Arquivo Brasileiro de Odontologia, v.2, n.2, p. 129-145, ago/dez. 2007.

CHENG, K.K.F., MOLASSIOTIS, A., CHANG, A.M., WAI, W.C., CHEUNG, S.S. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. Eur J Cancer, v. 37, p. 2056-2063, 2001.

CIAIS, G., NAMER, M., SCHNEIDER, M., DEMARD, F., POURREAU-SCHNEIDER, N., MARTIN, P.M., SOUDRY, M., FRANQUIN, J.C., ZATTARA, H. La laserthérapie dans la prévention et

le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer*, v. 79, p. 183–191, 1992.

COCKERHAM, M.B., WEINBERGER, B.B., LERCHIE, S.B. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 34, p. 300–303, 2000.

COWEN, D., TARDIEU, C., SCHUBERT, M., PETERSON, D., RESBEUT, M., FAUCHER, C., FRANKQUIN, J. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, v. 38, p. 697–703, 1997.

DALL'MAGRO, A.K., DALL'MAGRO, E. Protocolo de assistência odontológica para pacientes submetidos à quimioterapia, transplante de medula óssea e radioterapia de cabeça e pescoço, em LINDEN, M.S.S. et al., *Multidisciplinaridade na saúde bucal*, Porto Alegre, RGO, 2008, Cap. 3, p. 23-31.

DAZZI, C., CARIELLO, A., GIOVANIS, P., MONTI, M., VERTOGEN, B., LEONI, M., TIENGHI, A., TURCI, D., ROSTI, G., NANNI, O., RONDONI, C., MARANGOLO, M. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Annals of Oncology*, v. 14, p. 559–563, 2003.

DE LUCIA, M.B.I., LOPES-NETO, F.C., PADOVANI-JÚNIOR, J.A., BRANCHINI, P.S., NONATO, E.R., Protocolo de abordagem terapêutica para a mucosite radioinduzida. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, v. 3, n. 4, p. 208-210, 2004.

DJURIC, M., HILLIER-KOLAROV, V., BELIC, A., JANKOVIC, L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer*, v. 14, n. 2, p. 137-146, fev. 2006.

DULLEY, F.L., SABOYA, R. Transplante de medula óssea. Disponível em: <<http://www.medulley.com.br/>>. Acesso em: 05 nov. 2010.

DUNCAN, M., GRANT, G. Review article: oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 18, p. 853-874, 2003.

ELTING, S.L., COOKSLEY, C., CHAMBERS, M., CANTOR, S.B., MANZULLO, E., RUBENSTEIN, E.B. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*, v. 98, n. 7, p. 1531-1539, 2003.

EPSTEIN, J.B., SILVERMAN, S., PAGGIARINO, D.A., CROCKETT, S., SCHUBERT, M.M., SENZER, N.N., LOCKHART, P.B., GALLAGHER, M.J., PETERSON, D.E., LEVEQUE, F.G. Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, v. 92, p. 875–885, 2001.

FIGLIOLIA, S.L.C. Fatores de risco para mucosite bucal em pacientes com leucemia linfóide aguda submetidos a diferentes protocolos de tratamento. 2006. 134 p. Tese (Doutorado em Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo, Bauru, 2006.

FRANCESCHINI, C., JUNG, J.E., AMANTE, C.J. Mucosite oral pós-quimioterapia em pacientes submetidos à supressão de medula óssea. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, v.2, n.1, p.40-43, jan/mar. 2003.

HENRIQUES, A.C.G., MAIA, A.M.A., CIMÕES, R., CASTRO, J.F.L. A laserterapia na odontologia: propriedades, indicações e aspectos atuais. *Odontologia Clínico-Científica*, Recife, v. 7, n. 3, p. 197-200, jul/set. 2008.

HERRSTEDT, J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *Int J Antimicrobial Agents*, v. 16, p. 161-163, 2000.

IKEBE K., MATSUDA K., MORII K., WADA M., HAZEYAMA T., NOKUBI T., ETTINGER R.L. Impact of dry mouth and hyposalivation on oral health-related quality of life of elderly Japanese. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 103, p. 216-222, fev. 2007.

JOHNSON, J.T. Prevention of radiation-induced mucositis. *Current Oncology Reports*, v. 3, n. 1, p. 56-58, jan. 2001.

KANNAN, V., BAPSY, P.P., ANANTHA, N., DOVAL, D.C., VAITHIANATHAN, H., BANUMATHY, G., REDDY, K.B., KUMARASWAMY, S.V., SHENOY, A.M. Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 37, p. 1005-1010, 1997.

KARTHAUS, M., ROSENTHAL, C., HUEBNER, G., PAUL, H., ELSE, C., HERTENSTEIN, B., KRAUTER, J., SCHARMANN, T., GEISLER, R.G., HEIL, G., GANSER, A. Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant*, v. 22, p. 781-785, 1998.

KELNER, N., CASTRO, J.F.L. Laser de baixa intensidade no tratamento de mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, n. 1, p. 488-494, 2007.

KÖSTLER, W.J., HEJNA, M., WENZEL, C., ZIELINSKI, C.C. Oral Mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *A Cancer Journal for Clinicians*, v. 52, p. 290-315, 2001.

KUHN, A. A aplicação do *laser* de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radiografia (Dissertação de Mestrado). Faculdade de odontologia da UFRGS, Porto Alegre, 2007.

LIMA, E.N.A. Avaliação de alterações orais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (Dissertação de Mestrado em Patologia Oral). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.

LITTLE, J.W. Manejo odontológico do paciente clinicamente comprometido. 7 ed, Rio de Janeiro, Elsevier, 2008, Cap. 22.

LJUNGMAN, P., BREGNI, M., BRUNE, M., CORNELISSEN, J., DE WITTE, T., DINI, G., EINSELE, H., GASPAR, H.B., GRATWOHL, A., PASSWEG, J., PETERS, C., ROCHA, V., SACCARDI, R., SCHOUTEN, H., SUREDA, A., TICHELLI, A., VELARDI, A.,

NIEDERWIESER, D. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*, v. 37, p. 439-449, 2006.

LONGMAN, L.T., CRACKEN, C.F.M.M., HIGHAM, S.M., FIELD, E.A., The clinical assessment of oral dryness is a significant predictor of salivary gland hypofunction. *Oral Diseases*, v.6, n. 6, p. 366-370, nov. 2000.

MARUCCI, G., CRIVELLO JUNIOR, O. *Estomatologia*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005, Cap. 13, p. 205-211.

MASCARIN, M., FRANCHIN, G., MINATEL, E., GOBITTI, C., TALAMINI, R., DE MARIA, D., TROVÒ, M.G. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients treated with hyperfractionated radiotherapy. *Oral Oncology*, v. 35, p. 203-208, 1999.

MASUCCI, G., BROMAN, P., KELLY, C., LINDAHL, S., MALMBERG, L., REIZENSTEIN, J., ÅLENIUS, M., LEWENSOHN, R. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy: a multicenter open randomized phase III study. *Medical Oncology*, v. 22, p. 247-256, 2005.

MCALEESE, J.J., BISHOP, K.M., A'HERN, R., HENK, J.M. Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. *British Journal of Radiology*, v. 79, p. 608-613, 2006.

MIGLIORATI, C., MASSUMOTO, C., EDUARDO, F.P., MULLER, K.P., CARRIERI, T., HAYPEK, P., EDUARDO, C.P. Low-energy laser therapy in oral mucositis. *Journal of Oral Laser Applications*, v.1, n.2, p. 97-101, 2001.

NASILOWSKA-ADAMSKA, B., SZYDLO, R., RZEPECKI, P., TOMASZEWSKA, A., MARKIEWICZ, M., TOROSIAN, T., BIENIASZEWSKA, M., HELLMAN, A., JEDRZEJCZAK, W.W., HOLOWIECKI, J., KOMARNICKI, M., WARZOCHA, K.,

MARIANSKA, B. Palifermin does not influence the incidence and severity of GvHD nor long-term survival of patients with hematological diseases undergoing HSCT. *Ann Transplant*, v. 16, n. 4, p. 47-54, dez. 2011.

PETERSON, D.E., JONES, J.B., PETIT II, R.G. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer*, v. 109, p. 322–331, 2007.

PETERSON, L.J., ELLIS III, E., HUPP, J.R., TUCKER, M.R. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 3 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000.

ROSEN, L.S., ABDI, E., DAVIS, I.D., GUTHEIL, J., SCHNELL, F.M., ZALCBERG, J., CESANO, A., GAYKO, U., CHEN, M., CLARKE, S. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, v. 24, p. 5194–5200. 2006.

RUBENSTEIN, E.B., PETERSON, D.E., SCHUBERT, M., KEEFE, D., MCGUIRE, D., EPSTEIN, J., ELTING, L.S., FOX, P.C., COOKSLEY, C., SONIS, S.T. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral gastrointestinal mucositis. *Cancer*, v. 100, n. 9, p. 2026–2046, 2004.

SANTOS, P.S.S., MAGALHÃES, M.H.C.G. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea. *Revista da Pós-Graduação da FOU SP*, v.13, n.1, 2006.

SASSE, A.D., CLARK, L.G.O., SASSE, E.C., CLARK, O.A.C. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 64, p. 784–791, 2006.

SAVARESE, D.M., SAVY, G., VAHDAT, L., WISCHMEYER, P.E., COREY, B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treatment Reviews*, v. 29, p.501–513, 2003.

SCULLY, C. *Medicina oral e maxilofacial: bases do diagnóstico e tratamento*. 2 ed, Rio de Janeiro, Elsevier, 2009, Cap. 41, p. 315-323.

SHARMA, R., TOBIN, P., CLARKE, S.J. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis and diarrhea. *Lancet Oncol*, v. 6, p. 93-102, 2005.

SIDDIQUI, M.A., WELLINGTON, K. Palifermin: in myelotoxic therapy-induced oral mucositis. *Drugs*, v. 65, p. 2139–2146, 2005.

SILVA, B.A.C., SILVA, P., FARIA, A.M.C. Pacientes de alto risco em odontologia. 2 ed, Rio de Janeiro, Revinter, 1996, Cap. 19, p. 53-55.

SILVA, G.B., MENDONÇA, E.F., BARIANI, C., ANTUNES, H.S., SILVA, M.A. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg*, v. 29, n. 1, p. 27-31, jan. 2011.

SILVERMAN, S., EVERSOLE, L. R., TRUELOVE, E. L. Fundamentos de medicina oral, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002, Cap. 8, p. 67-84.

SILVERMAN, S. Diagnosis and management of oral mucositis. *The Journal of Supportive Oncology*, v.5, n.2, p.13-21, fev. 2007.

SMITH, J.W. Tolerability and side-effect profile of rhIL-11. *Oncology (Williston Park)*, v. 14 (supl. 8), p. 41–47, 2000.

SONIS, S.T., EILERS, J.P., EPSTEIN, J.B., LEVEQUE, F.G., LIGGETT JR, W.H., MULAGHA, M.T., PETERSON, D.E., ROSE, A.H., SCHUBERT, M.M., SPIJKERVET, F.K., WITTES, J.P. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer*, v. 85, p. 2103–2113, 1999.

SONIS, S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*, London, v.4, n. 4, p. 277–284, Abr. 2004.

SONIS, S.T. A biological approach to mucositis. *J Sup Oncology*, v. 2, n. 1, p. 21-36, 2004.

SPIELBERGER, R., STIFF, P., BENSINGER, W., GENTILE, T., WEISDORF, D., KEWALRAMANI, T., SHEA, T., YANOVICH, S.,

HANSEN, K., NOGA, S., MCCARTY, J., LEMAISTRE, C.F., SUNG, E.C., BLAZAR, B.R., ELHARDT, D., CHEN, M., EMMANOUILIDES, C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*, v. 351, p. 2590–2598, 2004.

STIFF, P.J., EMMANOUILIDES, C., BENSINGER, W.I., GENTILE, T., BLAZAR B., SHEA, T.C., LU, J., ISITT, J., CESANO, A., SPIELBERGER, R. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *Journal of Clinical Oncology*, v. 24, p. 5186–5193, 2006.

TEJEDOR, M., VALERDI, J.J., ARIAS, F., DOMINGUEZ, M.A., PRUJA, E., MENDEZ, L., ILLARRAMENDI, J.J. Hyperfractionated radiotherapy concomitant with cisplatin and granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for laryngeal carcinoma. *Cytokines Cell Mol Ther*, v. 6, p. 35–39, 2000.

TERRA, N.L. *Previna-se das doenças geriátricas*. 2 ed., Porto Alegre, EDIPUCRS, 2005, p. 137-143.

VARELLIS, M.L.Z. O paciente com necessidades especiais na odontologia: manual prático, São Paulo, Santos, 2005, Cap. 22, p. 461-470.

WHO – World Health Organization. *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment* Genebra: Offset Publication. v. 48, p. 15-22, 1979.

YAGAMATA, K., ARAI, C., SASAKI, H., TAKEUCHI, Y., ONIZAWA, K., YANAGAWA, T., ISHIBASHI, N., KARUBE, R., SHINOZUKA, K., HASEGAWA, Y., CHIBA, S., BUKAWA, H. The effect of oral management on the severity of oral mucositis during hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* advanced online publication, August 29, 2011.